



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES

MARCELO RODRIGUES BERÇOT

**POLIMORFISMO GENÉTICO DO TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado no formato de artigo ao
UniCEUB como requisito parcial
para conclusão do Curso de
Bacharelado em Biomedicina sob
orientação da Prof^a. Dra. Fernanda
Vinhaes de Lima.

BRASÍLIA
2018

POLIMORFISMO GENÉTICO DO TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Marcelo Rodrigues Berçot¹

Fernanda Costa Vinhaes de Lima²

Resumo

O transtorno bipolar é uma doença crônica e recorrente, que atinge cerca de 1% da população mundial. É uma doença que incapacita jovens os quais podem desenvolver problemas cognitivos e funcionais, além de problemas sociais e, até suicídio. É uma das doenças neuropsiquiátricas mais herdáveis, mesmo não seguindo o padrão mendeliano de herança. Um diagnóstico precoce é necessário e fundamental para o controle dos sintomas do paciente. Os antidepressivos são os medicamentos de primeira linha para o tratamento dos pacientes, apesar de nem sempre eficientes no controle dos sinais e sintomas da doença. Os avanços de técnicas moleculares permitiram a identificação de genes candidatos no desenvolvimento do transtorno, sendo os genes: CACNA1C, ANK3 e ODZ4 considerados atualmente os mais relevantes. Mesmo com esses avanços, uma melhor compreensão do transtorno e mais estudos são necessários para realmente se obter um avanço significativo no diagnóstico e tratamento da doença.

Palavras-Chave: Polimorfismo. Transtorno Bipolar. CACNA1C. ANK3. ODZ4.

GENETIC POLYMORPHISM OF BIPOLAR DISORDER: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Abstract

Bipolar Disorder is a chronic and recurrent disease that affects about 1% of the world's population. It is a disease that incapacitates young people who may develop cognitive and functional problems, as well as social problems and even commit suicide. It's highly heritable, even not following the mendelian pattern. An early diagnose is one of the most important things to control the symptoms. Antidepressants are the first line treatments for bipolar disorder, although they're not always effective on controlling the disorder. Advances on molecular technologies allowed identification of some genes involved on bipolar disorder's development, such as: CACNA1C, ANK3 and ODZ4, considered the most relevant genes. Even with study progress a better understanding of the disorder is needed, and more studies are yet to come, so a significative advance can be made on bipolar disorder's diagnoses and treatment.

Key-words: Polymorphism. Bipolar Disorder. CACNA1C. ANK3. ODZ4.

¹Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) - marcelo.bercot@sempreceub.com

² Professora do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) - fernanda.lima@ceub.edu.br

1 INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar é caracterizado pela alternância de humor que abrange diversos graus de euforia, depressão, ou ambos, acompanhado de distúrbios do pensamento e comportamento, com possíveis características psicóticas. É um transtorno multifatorial por não seguir o padrão mendeliano de herança, mas depende tanto da genética como dos elementos que o indivíduo é exposto ao longo da sua vida, como situações de muito estresse ou até situações que possam ser comuns, como falta de dinheiro, as quais podem funcionar como gatilhos para o desencadeamento da patologia. Esse distúrbio também pode estar associado à ocorrência de doenças cardiovasculares, cerebrais ou síndromes metabólicas e endócrinas que, se combinados, podem diminuir a expectativa média de vida dos pacientes em onze anos nas mulheres e dez anos nos homens. Ao transtorno também se atribui maior risco de suicídio entre seus portadores (CRADDOCK; SKLAR, 2013).

Trata-se de uma condição agressiva que debilita o paciente e que, quando recorrente, pode levar a uma diminuição notável do volume cerebral, acarretando em deterioração do cérebro como um todo. Nesse estado de constância patológica, mesmo não estando em crise, se essas mudanças cerebrais persistirem, ao menor resquício de sintoma, pode haver recaídas (MALETIC; RAISON, 2014).

De acordo com a Associação Americana de Psiquiatria, o transtorno bipolar se diferencia em dois tipos principais: o tipo I, caracterizado por elevação grave e persistente do humor (mania), que pode ser antecedido ou preseguido por episódios hipomaníacos ou depressivos maiores, e o tipo II, em que a alteração de humor é mais branda (hipomania). Há ainda a utilização de especificadores para saber o episódio atual da doença, se possui outras características se não apenas as características da hipomania ou da mania, para especificar o curso da doença e a gravidade do transtorno. Há ainda o transtorno ciclotímico e ainda “outro transtorno bipolar” e “transtorno relacionado especificado” (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013).

O diagnóstico da patologia é baseado apenas nas descrições que os pacientes apresentam aos médicos: não há exames para detecção de bipolaridade, o que pode gerar diagnósticos incorretos. Para ser categorizado como paciente bipolar, o mesmo deve apresentar pelo menos um episódio de mania. De acordo com Offord (2012, p.133), "estima-se que 1% da população apresente transtorno bipolar, porém devido à incompletude na realização de diagnóstico, a prevalência pode ser maior." Além disso, o tratamento não é específico para essa doença e utiliza psicotrópicos que podem, inclusive, debilitar ainda mais os doentes (MALETIC; RAISON, 2014).

Fatores genéticos são muito importantes para melhor compreensão do transtorno bipolar. É comum detectar na família desse tipo de paciente, pessoas com distúrbios do humor ou psiquiátricos. O histórico familiar deve ser considerado para o diagnóstico de pessoas que apresentaram apenas uma ou duas crises depressivas ou eufóricas. Estudos epidemiológicos com famílias e gêmeos produziram resultados mais que confirmatórios sobre o envolvimento da genética na predisposição a doença. Os dados mostram que para os parentes de um probando as chances são de: 0,5-1,5% para pessoas sem nenhum tipo de parentesco (população em comum), 5-10% para parentes de primeiro grau e 40-70% para gêmeos monozigóticos. A alta porcentagem de concordância em gêmeos monozigóticos revela a importância da genética no distúrbio, mas pelo fato dessa relação ser menor que 100%, é necessário atentar que as causas genéticas não são as únicas no desencadeamento do transtorno. Parentes de pessoas que possuem transtorno bipolar estão mais susceptíveis a outros tipos de transtornos do humor e pensamento, como esquizofrenia e depressão unipolar. Estudos recentes mostram que alguns genes são candidatos tanto para o transtorno bipolar como para esquizofrenia, aumentando essa susceptibilidade (CRADDOCK; SKLAR, 2013).

O transtorno bipolar é uma doença heterogênea que depende de diversos fatores, inclusive de vários padrões de hereditariedade. O *Genome wide association study* (GWAS) realizou estudo para mapear as diferenças genéticas em indivíduos portadores desse transtorno, em busca da associação patologia/gene. Os pesquisadores verificaram que os genes relacionados à bipolaridade também eram responsáveis por “tarefas domésticas” como: tradução, transcrição, conversão de energia e metabolismo. Outros, mais específicos, estavam relacionados com: transmissão, diferenciação celular, formação do citoesqueleto e resposta ao estresse. Além disso, o sistema imune parece desempenhar um papel importante na doença (MALETIC; RAISON, 2014).

A identificação de genes candidatos ao desencadeamento do transtorno bipolar é importante para compreensão da patogenicidade da doença. Com o avanço dos testes moleculares seria interessante mapear os genes envolvidos no transtorno bipolar e tentar relacionar a clínica do paciente com esses genes, para obter-se um diagnóstico mais eficiente e, provavelmente, obter-se também tratamento precoce e específico aos pacientes.

O presente trabalho tem como objetivo apresentar os principais genes candidatos relacionados ao transtorno bipolar, além de abordar os sinais e sintomas, epidemiologia, diagnóstico, e perspectivas de tratamento da doença.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica no formato narrativo, que segundo Rother (2007) é uma publicação ampla, apropriada para descrever um tema e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual. Constitui uma análise da literatura publicada em livros, artigos de revistas impressas e ou eletrônicas.

A busca foi realizada em banco de dados como SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico, Nature, EBSCOhost e livros disponibilizados pela biblioteca virtual do UniCEUB. As palavras-chave utilizadas foram: bipolaridade, transtorno bipolar, genética, polimorfismo, classificação, epidemiologia, farmacogenética e genes. O período de busca foi concentrado entre 2007 e 2018, porém artigos mais antigos foram incluídos para auxiliar na compreensão do tema. As palavras-chave foram utilizadas separadamente e em conjunto e as pesquisas foram realizadas nos idiomas: inglês e português. Os critérios metodológicos determinados para a elaboração do presente trabalho permitiu a inclusão de 39 referências, apresentadas e discutidas ao longo dessa revisão.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos do transtorno bipolar

A visão da psiquiatria traduzida por meio da psicopatologia segue o mesmo modelo médico desde a época em que o diagnóstico era realizado com base em hipóteses, fundamentalmente empírico. A observação, descrição e categorização de doenças que compartilham sinais e sintomas permitem a formulação de diagnóstico que auxiliam na identificação da causa de uma determinada patologia, na previsão de sua evolução e no planejamento terapêutico. Com isso, surge o Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM), publicado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA), e que se encontra atualmente na quinta edição (ARAÚJO; NETO, 2014).

O DSM-V separa o transtorno bipolar em transtorno bipolar tipo I, transtorno bipolar tipo II, transtorno ciclotímico, transtorno bipolar e transtorno induzido por substância/medicamento, transtorno bipolar e transtorno relacionado devido a outra condição médica, outro transtorno bipolar e transtorno relacionado especificado, e transtorno bipolar e outro transtorno relacionado não especificado.

O transtorno bipolar tipo I representa o entendimento moderno de transtorno maníaco depressivo clássico (ou psicose afetiva), descrita ainda no século XIX. A

diferença é que atualmente o indivíduo não precisa ter episódios de psicose ou depressão maior, ainda que a maioria dos afetados pelo transtorno bipolar tipo I tenham manifestado anteriormente ao episódio de mania, episódios depressivos maiores. O transtorno bipolar tipo II requer pelo menos dois episódios depressivos maiores e pelo menos um episódio hipomaníaco. Em outras edições do DSM, era considerado uma forma menos agressiva do transtorno bipolar tipo I, porém, com a edição número 5 do manual, viu-se que o transtorno bipolar tipo II é tão grave quanto o I, devido ao tempo que pacientes que apresentam transtorno bipolar tipo II passam em depressão, com prejuízo grave no funcionamento social e profissional. O transtorno ciclotímico está relacionado a adultos que apresentam durante pelo menos dois anos (um ano para crianças) episódios hipomaníacos e depressivos, sem jamais atenderem aos critérios de classificação para um episódio de mania, hipomania ou depressão. Substâncias, medicamentos prescritos e condições médicas podem estar associadas a um episódio semelhante de mania, onde os pacientes são classificados como portadores de transtorno bipolar relacionado induzido por substâncias/medicamentos e transtorno relacionado devido a outra condição médica. Muitas vezes crianças e adolescentes, e em menores casos, adultos, vivenciam fenômenos semelhantes ao transtorno bipolar, mas não se encaixam nos critérios para transtorno bipolar tipo I, II, ou transtorno ciclotímico. Esses pacientes são classificados como outro transtorno bipolar e transtorno relacionado especificado. O transtorno bipolar e transtorno relacionado não especificado ocorre em situações em que o clínico opta por não especificar a razão pela qual os critérios não são satisfeitos e inclui apresentações para qual não há informações para um diagnóstico mais preciso (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013).

Episódios de mania são caracterizados essencialmente por um período distinto de humor anormal persistentemente elevado, expansivo ou irritável, com aumento anormal de energia e atividades por pelo menos uma semana e presente na maior parte do dia. É um humor eufórico, excessivamente alegre, como se o paciente se sentisse “no topo do mundo”. Episódios de hipomania são caracterizados por um período distinto de humor anormal persistentemente elevado, expansivo ou irritável, com aumento anormal de energia e atividades, com duração de pelo menos quatro dias. A depressão maior é caracterizada essencialmente por um humor deprimido na maior parte do dia, com sentimento de tristeza e vazio, durante muitos dias, ou por acentuada perda de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, atividades do dia (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013).

Estudos de análises de custo de uma doença analisam marcadores diretos e indiretos, onde custos diretos incluem despesas médicas, hospitalização, serviços de emergência, medicações e outros; e, custos indiretos avaliam o custo de

comprometimento no trabalho e produtividade, custos de bem-estar social e outros. Em 1991, no Estados Unidos, o custo do transtorno bipolar foi de cerca de 45 bilhões de dólares, dos quais 7 bilhões foram de custos diretos. A perda gerada por pacientes que cometeram suicídio ficou em torno de 8 bilhões. Além disso, muitos problemas estão relacionados com a vida do paciente, aumentando os custos indiretos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o transtorno bipolar está ranqueado em sexto entre as dez causas que mais incapacitam no mundo entre os 15 e 44 anos. Além disso, o transtorno bipolar está em terceiro lugar, atrás apenas da depressão maior e da esquizofrenia e doenças mentais que trazem prejuízos para o mercado econômico. A maioria dos estudos epidemiológicos focavam apenas no transtorno bipolar I, por ser o transtorno bipolar mais comum e mais conhecido, e mostravam uma prevalência de 1% na população mundial (HIRSCHFELD; VORNIK, 2005).

Estudos foram realizados para analisar a prevalência de transtornos do humor nos Estados Unidos e Europa, porém poucos examinaram exatamente o transtorno bipolar. Nos Estados Unidos a prevalência ao longo da vida é de cerca de 0.8% para transtorno bipolar I, 0.5% para transtorno bipolar II e 1.3% para qualquer outro transtorno bipolar. A idade média para início dos sintomas no transtorno bipolar I é de 18 anos, enquanto que para o transtorno bipolar II é de 22 anos. Na Europa, assim como nos Estados Unidos, poucos estudos realmente analisaram a epidemiologia do transtorno bipolar. A prevalência do transtorno bipolar nos Estados Unidos e Europa é mostrada mais detalhadamente no quadro a seguir (KLEINMAN et al., 2003).

Quadro 1: Prevalência do transtorno bipolar nos Estados Unidos e Europa.

País	Transtorno	Prevalência ao longo da vida
Estados Unidos	Bipolar I	0,8%
	Bipolar II	0,5%
	Qualquer outro transtorno bipolar	1,3%
França	Bipolar I	0,8%
Alemanha	Qualquer outro transtorno bipolar	0,5%
Hungria	Mania	1,5%
	Bipolar I	1,5%
	Bipolar II	2,0%
	Hipomania	2,2%
	Qualquer outro transtorno bipolar	5,1%
Itália	Bipolar I	0,65 - 1,37%
	Bipolar II	0,37%
Suíça	Mania	5,5%
	Hipomania	2,8%

Fonte: Adaptado de KLEINMANN et al., 2003.

No Brasil, a prevalência do transtorno bipolar, mais especificamente para o estado de São Paulo, sem diferenciar os subtipos, foi de 1%. De acordo com Andrade e colaboradores (2002) estudos populacionais de doenças psiquiátricas não são comuns no Brasil. A maior razão para isso é que o país é muito grande, com uma diversidade cultural e socioeconômica distribuídos em 8,5 milhões de quilômetros quadrados de território, com uma população que já ultrapassa os 200 milhões de habitantes (JURUENA et al., 2017).

A taxa de prevalência, em 2011, do transtorno bipolar I, transtorno bipolar II e para o transtorno bipolar não relacionado para 11 países foi de, respectivamente, 0,6%, 0,4% e 1,4%. Para a pesquisa coletaram-se amostras dos seguintes países: Brasil, Bulgária, Colômbia, China, Estados Unidos, Índia, Japão, Líbano, México, Nova Zelândia e Romênia. O transtorno bipolar I e o não relacionado mostraram uma prevalência maior em homens, enquanto o transtorno bipolar II apresentou maior prevalência em mulheres. As amostras analisadas pela pesquisa para o Brasil foram retiradas do estado de São Paulo, e obteve-se uma prevalência de 0,9% para transtorno bipolar I e 0,2% para transtorno bipolar II (MERIKANGAS et al., 2012). O resultado se aproxima muito do valor de 1% encontrado por com Andrade e colaboradores (2002). Vale ressaltar que esse estudo foi realizado com base no DSM-IV, e atualmente o transtorno bipolar é diagnosticado pelo DSM-V, portanto, a prevalência pode sofrer alteração.

Pacientes com transtorno bipolar possuem planos de saúde que custam até quatro vezes mais do que pacientes que não apresentam o transtorno, com utilização intensa de remédios psicotrópicos, e grande parte desse custo elevado é decorrente das doenças que os pacientes apresentam mais frequentemente do que pacientes que não possuem o transtorno. Um exemplo disso é que grande parte dos pacientes portadores do transtorno bipolar possuíam alguma doença quando foram internados em hospitais psiquiátricos. Entre as diversas comorbidades médicas, as que mais se destacam são: desordem do sistema endócrino e metabólico, doenças do sistema cardiovascular (risco 2 vezes maior que a população comum) e doenças que envolvem o sistema nervoso. Mais especificamente, as mais predominantes são: doenças cardiovasculares e hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, diabetes (risco até 3 vezes maior que a população normal), infecção por HIV e hepatite C. Como esperado, a incidência aumenta proporcionalmente com a idade do paciente, e a prevalência da comorbidade é influenciada pelo tempo não tratado das variações de humor. Além disso, o transtorno bipolar está associado com obesidade, maiores taxas de fumantes e maus hábitos relacionados a saúde (ALTAMURA et al., 2011). O quadro a seguir (quadro 2) apresenta algumas comorbidades aparentes no transtorno bipolar e na população em geral, comparando a prevalência em ambos.

Além do aumento da prevalência de comorbidades físicas, o transtorno bipolar está relacionado com a ocorrência de outras doenças psiquiátricas, incluindo transtorno de ansiedade, abuso de substâncias, déficit de atenção e hiperatividade, distúrbios de personalidade e distúrbios afetivos. Dentre doenças que apresentam distúrbios afetivos, o transtorno bipolar é o que tem o maior índice de suicídio, que chega a ser 20 vezes maior do que na sociedade em geral. Cerca de 30-50% dos pacientes tentará suicídio pelo menos uma vez, e de 15-20% das vezes, a tentativa é letal. Alguns fatores atenuam as tentativas de suicídio, como: início dos sintomas em idade jovem, ser do sexo feminino, tendência a depressão, ansiedade, abuso de substâncias e distúrbios de personalidade (VIETA et al., 2018).

Quadro 2: Estimativa epidemiológica de algumas comorbidades no transtorno bipolar.

Comorbidade	Prevalência em portadores do transtorno bipolar	Prevalência na população em geral
Diabetes	4,3-6,7%	3,4%
Pré-diabetes	23,3%	5,0%
Obesidade	21,0%	20,0%
Asma/DPOC	6,1%	10,0%
Enxaqueca	24,8%	40,0%
Infecção por HIV	2,8%	1,0%
Infecção por hepatite C	1,9%	1,8%

Fonte: Adaptado de ALTAMURA et al., 2011.

A relação entre o transtorno bipolar e a maior incidência de doenças, como descritas na tabela acima, não é completamente entendida. Indivíduos portadores de transtorno bipolar possuem maior risco de apresentarem comportamentos que oferecem maior exposição, como abuso de substâncias, uso de tabaco e sexo desprotegido. Usualmente possuem dieta desequilibrada e praticam pouco exercício físico. Os efeitos colaterais dos remédios psicotrópicos podem contribuir também para o aumento dessas comorbidades (HA et al., 2014).

Atualmente, o diagnóstico do transtorno bipolar é construído pela análise de dois critérios: DSM-V, da Associação Americana de Psiquiatria, e o ICD-10, da Organização Mundial da Saúde. Uma nova atualização para o ICD-11 é esperada para um futuro próximo (VIETA et al., 2018).

3.2 Principais genes candidatos ao desenvolvimento do transtorno bipolar

Por conta das elevadas taxas de mortalidade e morbidade, o transtorno bipolar tem sido cada vez mais reconhecido como uma das principais doenças de saúde da

atualidade. Apesar dos grandes avanços, tanto no diagnóstico, como no reconhecimento de pacientes doentes, a neurobiologia do transtorno bipolar permanece, em sua grande parte, ainda desconhecida. O transtorno bipolar é um transtorno multifatorial, derivado de diferentes perfis de combinações genéticas, com presença de diversos genes protetores e/ou preventivos relacionados com a susceptibilidade ao transtorno e/ou genes de risco, assim como fatores ambientais, incluindo situações crônicas de estresse e experiências traumáticas (MARTINOWICH; SCHLOESSER; MANJI, 2009).

Os principais sistemas estudados e que receberam maior atenção quando se trata de transtorno bipolar foram os neurotransmissores monoaminérgicos, os noradrenérgicos e os dopaminérgicos. Esses sistemas estão amplamente distribuídos pela rede de comunicação cerebral e eram cogitados a serem os principais causadores dos sintomas. Apesar de algumas evidências apontarem para estes sistemas, nenhuma degeneração ou completa disfunção foi descrita até hoje. Contudo, o transtorno bipolar parece surgir de modulações das sinapses e plasticidade neuronal de circuitos críticos responsáveis por funções cognitivas e afetivas. Portanto, o transtorno bipolar pode representar uma desordem de sinapses e circuitos, não sendo resultado de desequilíbrios individuais de neurotransmissores (MARTINOWICH; SCHLOESSER; MANJI, 2009).

Fortes bases genéticas foram encontradas para o transtorno bipolar. Os estudos com gêmeos idênticos apresentam concordância para o transtorno bipolar, de geralmente 40% a 70%, com herdabilidade de até 90%. Durante os anos 90, estudos de ligação genética (*linkage*) não obtiveram resultado positivo ou consistente. Em um dos maiores estudos descritos na literatura, resultado de uma colaboração internacional, foram analisadas 972 amostras de famílias diferentes, amplamente afetadas pelo transtorno bipolar, contudo, esse estudo também não obteve resultados conclusivos. Desta forma, esses relatos permitem afirmar que não há um único *locus* gênico responsável pela etiologia genética do transtorno bipolar (CRADDOCK; SKLAR, 2013).

Além dos estudos de ligação genética, os estudos de associação testam se uma variação específica do gene é associada com um transtorno específico. Estudos de associação vem confirmando que o transtorno bipolar é uma condição altamente heterogênea e isso reflete o fato de diversos mecanismos de herdabilidade estarem envolvidos na disseminação do transtorno. Pesquisas realizadas pelos estudos de associação já determinaram vários genes candidatos ao desenvolvimento do transtorno bipolar, obtendo resultados muito diferentes, graças a heterogenicidade do transtorno. Quando identificados, os genes eram responsáveis por tarefas simples, ditas domésticas (*housekeeping*), como tradução, transcrição, conversão de energia e

metabolismo. Alguns genes envolvidos em atividades cerebrais mais específicas, como transmissão, diferenciação celular, formação do citoesqueleto e resposta ao estresse, também foram identificados. Desses, o CACNA1C, gene responsável por codificar a subunidade do canal-voltáico de Ca^{++} do tipo L, tem sido o mais relatado. Defeitos nesse gene têm sido associados aos transtornos de comportamento e atenção, ambos com papéis proeminentes no transtorno bipolar (MALETIC; RAISON, 2014).

Apesar dos grandes avanços no reconhecimento da relevância genética no transtorno bipolar, estudos de associação com polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP) são mais complexos do que os estudos de ligação genética. De acordo com Baum e colaboradores (2008), entre as desvantagens dos estudos de associação estão o grande número de hipóteses testadas e o custo desse tipo de estudo. Por conta do grande número de testes, genes que conferem um risco relativamente alto para o desenvolvimento do transtorno bipolar podem ser ofuscados por falsos positivos. Por serem caros, os estudos de associação permitem o teste de apenas alguns marcadores das amostras. O ideal seria um estudo envolvendo o mapeamento de todo o genoma, mas provavelmente os custos gerados não seriam viáveis (BAUM et al., 2008).

Muitos outros genes foram relatados por diferentes estudos, porém os genes CACNA1C, ANK3 e ODZ4 são os mais descritos em estudos recentes, obtendo maior importância e, por isso, serão os analisados nessa revisão (TOMA et al., 2018). O quadro a seguir (quadro 3) apresenta os principais genes relacionados ao transtorno bipolar e as suas respectivas funções.

Quadro 3. Principais genes e suas funções relacionadas ao transtorno bipolar.

Gene	Localização	Função
CACNA1C	12p13.3	Codante para proteína da subunidade alfa do tipo L do canal de cálcio.
ANK3	10q21.2	Gene relacionado com a localização dos canais de cálcio.
ODZ4	11q14	Codante para proteínas de superfície celular responsáveis pela sinalização e caminhos neuronais.
NCAN	19p13	Relacionado com a matriz glicoproteica extracelular expressa no cérebro.
SEC24C	10q22.2	Codante para proteína envolvida no transporte vesicular do retículo granular para o complexo golgiense.
MUSK	9q31.3	Codante para proteína que agrega os receptores de acetilcolina na junção pós-sináptica neuromuscular.

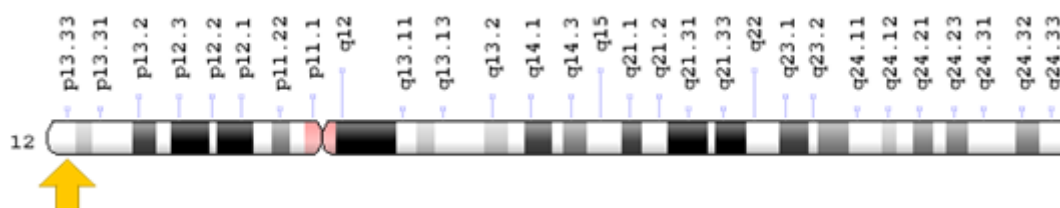
COMT	22q11.21	Relacionado a formação da enzima catecol-O-metiltransferase.
BDNF	11p14.1	Gene relacionado com a proliferação, plasticidade e resiliência neuronal.
DISC-1	1q42	Relacionado com neurite e desenvolvimento cortical pela interação com outras proteínas.
GSK-3	3q13.33	Relacionado com a fosforilação de diversos substratos.
GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRM3 e GRM4	9q34.3, 16p13.2, 12p13.1, 7q21.11 e 6p21.31, respectivamente.	Genes relacionados com a transmissão de glutamato.
NDUFV2, XBP1 e MTHFR	18p11.22, 22q12.1 e 1p36.22, respectivamente.	Genes relacionados com a resposta ao estresse.
PDE4B, IL1B, IL6 e TNF	1p31.3, 2q14.1 e 6p21.33, respectivamente.	Genes relacionados com a resposta inflamatória.
BCL2A1 e EMP1	15q25.1 e 12p13.1, respectivamente.	Genes relacionados com apoptose.
MAOA	Xp11.3	Codante da MAO-A, responsável pela degradação de monoaminas.
DAT	5p15.33	Responsável pelo transporte de dopamina.

Fonte: Adaptado de MALETIC; RAISON, 2014.

3.2.1 CACNA1C

Um dos genes com maior relevância para os estudos de associação é o CACNA1C. É um gene que codifica uma proteína da subunidade alfa 1 de um canal voltaico dependente de cálcio do tipo L, localizado no cromossomo 12p13.3 (figura 1), com importante papel no desenvolvimento dos dendritos, sobrevivência neuronal, plasticidade sináptica, formação da memória, aprendizado e comportamento. O gene foi incluído em um estudo de famílias com 470 trios de pais e probandos conduzido por Sklar e colaboradores (2002), porém, a associação gene-transtorno não sobreviveu a confirmação das pesquisas. Outro estudo, também proposto por Sklar e colaboradores, em 2008, mostrou forte associação entre uma mutação dentro do gene CACNA1C (rs1006737) e o transtorno bipolar. Algumas SNPs, como a rs1006737, concentradas no íntron 3 desse gene, já foram relacionadas com transtornos psiquiátricos. Devido a localização dessa mutação, sendo em uma região intrônica, portanto não codante, era de se esperar que não houvessem efeitos diretos nas propriedades estruturais e funcionais do transcrito. Contudo, uma possível consequência de uma variação intrônica seria a regulação da expressão do canal de cálcio. Não se sabe ainda se esse efeito ocorre durante todo o curso do transtorno e em que tecidos específicos e regiões cerebrais ele ocorre (BHAT et al., 2012).

Figura 1: Localização do gene CACNA1C.



Fonte: Genetics Home Reference, 2018.

Arts e colaboradores (2013) realizaram estudo para associar o alelo de risco rs1006737 do gene CACNA1C com as deficiências de cognição em pacientes com transtorno bipolar. O grupo do estudo ficou dividido em 51 pacientes portadores de transtorno bipolar, 34 parentes de primeiro grau de pacientes que possuíam transtorno bipolar e 50 controles saudáveis. A análise da SNP rs1006737 mostrou ao final do estudo que o genótipo heterozigoto (A/G) não foi associado com nenhuma diminuição da cognição. Já os homozigotos (A/A) foram associados com uma diminuição da cognição em diversas tarefas, principalmente na área de velocidade de processamento de informação. Portanto, pacientes portadores de transtorno bipolar mostraram um efeito negativo para o alelo de risco rs1006737, mostrado apenas em grupos homozigotos. O estudo não pôde afirmar nada em relação aos parentes de primeiro grau e aos controles saudáveis, indicando que o alelo de risco rs1006737 deve estar associado com outros fatores genéticos (ARTS; SIMONS; OS, 2013).

Evidências apontam que a mutação CACNA1C SNP rs1006737 para homozigotos A/A está relacionada ainda com aumento de massa cinzenta, aumento de densidade de massa cinzenta na amígdala direita e hipocampo, e aumento da atividade límbica em tarefas que envolvem emoção ou premiação em portadores do transtorno bipolar. Ainda não se sabe se o polimorfismo do CACNA1C leva a um mal funcionamento do canal de cálcio, acarretando uma desregulação dos níveis de cálcio intracelular. Além disso, níveis elevados de cálcio intracelular já foram relatados como possíveis marcadores do transtorno bipolar, sendo que a homeostase do cálcio aparece alterada em todas as variações de humor do transtorno bipolar (ANDREAZZA; YOUNG, 2014).

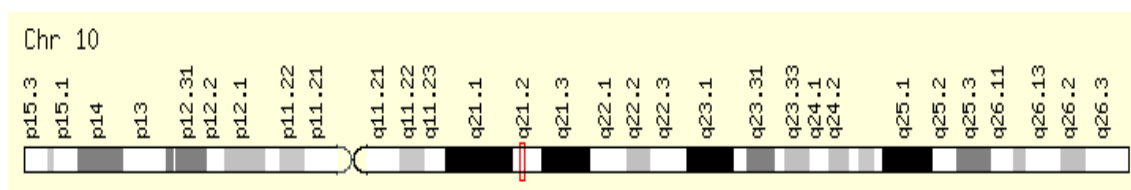
Estudos recentes demonstram que as desordens afetivas, como transtorno bipolar, estão relacionadas à ativação de vias oxidativas, desequilibrando a relação oxidante-antioxidante no cérebro, causando danos oxidativos ao DNA, mitocôndria, lipídios e proteínas. Os danos às mitocôndrias podem causar uma aceleração na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que podem levar à modificação de moléculas e à alteração das funções celulares. Além disso, o acúmulo de danos

oxidativos no cérebro pode levar a perda de plasticidade e função neuronal e morte celular por apoptose, processos esses relacionados com as desordens afetivas, incluindo o transtorno bipolar. Quando houve uma diminuição da produção de Cacna1c, a funcionalidade e a morfologia das mitocôndrias foram preservadas, o que sugere que o Cacna1c está envolvido significativamente em mecanismos de danos neuronais (MICHELS et al., 2018).

3.2.2 ANK3

Localizado no cromossomo 10q21.2 (figura 2), o gene ANK3 é responsável pela produção de uma proteína periférica de membrana denominada anquirina. As anquirinas são responsáveis por ligar proteínas integrantes da membrana com o citoesqueleto de espectrina-actina e tem papel importante na motilidade celular, ativação, proliferação, contato e manutenção de regiões específicas de membrana. A anquirina 3 foi descrita inicialmente nos segmentos iniciais dos axônios e nos nódulos de Ranvier de neurônios do sistema nervoso central e periférico (ANK3, 2018).

Figura 2: Localização do gene ANK3.



Fonte: Gene Cards, 2018.

Estudos com animais demonstram que o ANK3 é essencial na estabilização e localização dos canais voltaicos de sódio e adesão das moléculas celulares aos nódulos de Ranvier e aos segmentos iniciais dos axônios, e a um normal potencial de ação. Além disso, de acordo com Lippard e colaboradores (2017), parece participar no desenvolvimento do córtex, início da mielinização e neurogênese em adultos. Duas variações do gene ANK3 mostraram susceptibilidade para o desenvolvimento do transtorno bipolar. A primeira foi reportada por um estudo de associação por Baum e colaboradores (2008) relacionando a SNP rs9804190 com o transtorno bipolar. Em seguida, uma meta-análise dos dados dos estudos de associação, realizada por Ferreira e colaboradores, em 2008, mostrou uma relação entre o gene ANK3 e o transtorno bipolar com uma SNP diferente, rs10994336. Contudo, essas SNPs parecem possuir papéis independentes no desenvolvimento do transtorno, e interações entre elas ainda não foram descritas, o que pode ser atribuído a uma heterogeneidade alélica, onde mais

de uma variação funcional no mesmo *locus* pode contribuir para o desenvolvimento do transtorno bipolar (SCHULZE et al., 2009).

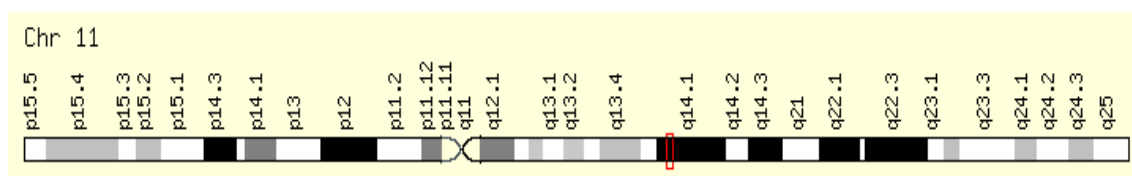
A variação rs9804190 do gene ANK3 foi relacionada com a diminuição da integridade estrutural da massa branca no fascículo uncinado, responsável pela regulação emocional e comportamentos impulsivos, ambos corrompidos no transtorno bipolar; nos corpos caloso e cíngulo, que estão relacionados com defeitos de atenção e realização de tarefas; e na cápsula interna, responsável por memórias e decisões de maior risco (LIPPARD et al., 2017).

O alelo rs9804190 mostrou também estar relacionado com uma diminuição da expressão de anquirinas, e pode estar associado a maior frequência de estresses pós-traumáticos e comportamentos abusivos como alcoolismo e tabagismo (LOGUE et al., 2014).

3.2.3 ODZ4

De acordo com Sklar e colaboradores (2011), o gene ODZ4 é relacionado ao gene *odx* das *Drosophilas*, que nos invertebrados, de acordo com Hunding (2017), é responsável pela segmentação e está relacionado com a sinalização superficial das células e com caminhos neuronais. O gene ODZ4 está localizado no cromossomo 11q14 (figura 3) e a SNP mais relevante é a rs12576775, localizada em uma região intrônica. O gene codifica uma proteína transmembrânica de transdução de sinal, chamada de teneurina. Além disso, o gene pode estar relacionado com a conectividade neuronal e sináptica durante o desenvolvimento cerebral (ORRÙ; CARTA, 2018).

Figura 3: Localização do gene ODZ4.



Fonte: Gene Cards, 2018.

Heirinch e colaboradores, em 2013, submeteram pacientes portadores do gene de risco ODZ4 rs12576775 e controles saudáveis a testes de recompensa e reconhecimento de expressões (*face task*) para avaliação da atividade cerebral durante essas tarefas. Testes de recompensa avaliam a atividade cerebral durante tarefas que envolvem premiações, enquanto testes de reconhecimento de expressões avaliam a atividade cerebral em relação as emoções. Os pacientes portadores do gene de risco obtiveram maior atividade da amígdala durante os testes de recompensa, enquanto que

na avaliação de reconhecimento de expressões não houve diferença. Com isso, portadores do gene de risco possuem uma resposta mais intensa em tarefas de recompensa em relação aos não portadores. O envolvimento mais intenso das amígdalas sugere que os portadores do gene mutado podem criar expectativas mais positivas ou mais negativas, com maior intensidade, sendo que uma ativação maior da amígdala nessas tarefas pode acarretar em um transtorno do humor, como o transtorno bipolar (HEINRICH et al., 2013).

3.3 A relevância da genética no tratamento do transtorno bipolar

O maior risco genético do transtorno bipolar está relacionado com múltiplos polimorfismos de diferentes *loci* gênicos, listados no quadro 4, e muitos surgirão com novas pesquisas. Assim como em outras doenças, o conhecimento da genética e da fisiopatologia da doença pode proporcionar tratamento mais adequado e diagnóstico precoce do transtorno bipolar, sinalizando alvos e caminhos terapêuticos, além de possibilitar uma medicina personalizada. Contudo, a arquitetura genética altamente complexa dos transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o transtorno bipolar, atrapalham a identificação de um *locus* gênico e a validação de novas drogas. Os recentes avanços de diversas áreas têm trazido otimismo em relação ao transtorno bipolar, e podem trazer novos diagnósticos e tratamentos baseados em um conhecimento racional, e não empírico, da fisiopatologia do transtorno. Esses avanços, porém, devem ser maiores, principalmente nas áreas de genética molecular e neurociência (HARRISON et al., 2016).

Quadro 4: *Loci* de riscos significantes para o transtorno bipolar, genes implicados e seu potencial terapêutico, de acordo com GWAS (Genome wide association study).

Locus	Gene	Nome do gene	Potencial terapêutico
10q21.2	ANK3	Anquirina 3	++
12p13.3	CACNA1C	Canal voltaico dependente de cálcio, tipo L, subunidade $\alpha 1C$	++++
11q14.1	TENM4 (Também conhecido como ODZ4)	Proteína transmembrana Teneurina 4.	+
5p15.31	ADCY2	Adenilato ciclase 2	+++
3p22.2	TRANK1	Repetição tetratricopeptídeo e Anquirina 1	+
10q24.33	AS3MT	Arseniato metiltransferase	++
6q25.2	SYNE1	Envelope nuclear de espectrina 1	+

6q16.1	MIR2113/POU3F2	MicroRNA 2113/POU homeobox 2 classe 3	+
16p11.2	MAPK3	Proteína-quinase ativadas por mitógenos 3	++
2q32.1	ZNF804A	Proteína dedo de zinco 804 ^a	+
3p21.1	ITIH3/ITIH4	Inibidor das cadeias pesadas 3 e 4 de inter- α -tripsina	+
3p21	PBRM1	Polibromo 1	+

Fonte: HARRISON et al., 2016.

Uma das descobertas mais fascinantes sobre o transtorno bipolar é como o padrão de metilação atua sobre o transtorno, ou seja, a sua epigenética. Em geral, epigenética refere-se às mudanças no padrão de expressão dos genes. Uma amostra de gêmeos monozigóticos discordantes para transtorno bipolar mostrou quatro regiões do genoma com alterações significantes. Além da metilação, os padrões de hidroximetilação e das histonas em pacientes com transtorno bipolar também se mostraram alterados. Além dos padrões alterados herdados, os medicamentos atuais podem interferir nesses padrões. Descobrendo-se esses padrões alterados, novos alvos terapêuticos podem ser criados. Contudo, esses avanços são recentes e devem levar em conta o efeito rebote que os pacientes podem apresentar: saírem do quadro de mania para o quadro de depressão, e vice-versa. Portanto, mais estudos focados nos padrões de metilação, hidroximetilação e histonas devem ser feitos, além dos padrões do DNA, para uso em diagnóstico e tratamento do transtorno (LUDWIG; DWIVEDI, 2016).

3.4 Novas perspectivas no tratamento do transtorno bipolar

O tratamento do transtorno bipolar foca convencionalmente em uma estabilização rápida do paciente, objetivando trazer o paciente com mania ou depressão para um humor mais estável, e em manter essa estabilidade, diminuindo a possibilidade de piora novamente. O tratamento de ambas as fases, porém, é muito complexo: medicamentos que diminuem a depressão podem desencadear a mania, hipomania ou ciclagem rápida (quatro episódios ou mais de mania e depressão em 12 meses), enquanto medicamentos que diminuem a mania podem causar efeito rebote levando a depressão (GEDDES, MIKLOWITZ, 2013).

De acordo com o Grupo de Consenso Internacional da Prevenção da Depressão no Transtorno bipolar (*International Consensus Group on Depression Prevent in Bipolar Disorder*), em 2011, “antidepressivos ainda são os remédios mais prescritos para a depressão bipolar. Nenhum de nós sugeriu que os antidepressivos são os

medicamentos de primeira escolha para o transtorno bipolar, então devemos determinar porque ainda são tão usados”.

O uso de antidepressivos para o tratamento do transtorno bipolar ainda é muito controverso e tema de muito debate, uma vez que há uma preocupação que os antidepressivos podem causar um efeito reverso ou desestabilizar o humor ao longo do curso do transtorno. Estudos mais antigos mostravam que o uso de antidepressivos para o transtorno bipolar era seguro e eficaz. Mas atualmente, Sachs e colaboradores (2007) e McElroy e colaboradores (2010) falharam em demonstrar a eficácia dos antidepressivos no tratamento do transtorno bipolar, sugerindo que os antidepressivos não são eficientes e podem induzir uma mudança de sintomas. Apesar da escassa evidência de que os antidepressivos funcionam como medicamentos eficazes para o transtorno bipolar, cerca de 50%-80% dos pacientes utilizam os antidepressivos no tratamento do transtorno (SIDOR; MACQUEEN, 2012).

Além do uso de antidepressivos, é comum o uso de antiepiléticos, além de terapias com psicólogos, terapia familiar, terapia comportamental e terapia interpessoal e social rítmica (GEDDES; MIKLOWITZ, 2013). Nem todos os pacientes respondem as terapias, e assim como até os sintomas mais brandos de depressão ou mania afetam a vida ocupacional e social do paciente, há uma necessidade urgente de opções de tratamentos que sejam eficazes e seguras para o transtorno bipolar (SIDOR; MACQUEEN, 2012).

Atualmente, o principal tratamento para estabilização do humor é por meio da utilização do lítio, que também é a única terapia que consegue reduzir os pensamentos e ações suicidas. Porém, se ultrapassado somente o dobro da dose terapêutica, torna-se tóxico, além de possuir muitos efeitos colaterais indesejados, incluindo ganho de peso, boca seca, tremor e danos renais. Mesmo depois de mais de 6 décadas de uso, o mecanismo de ação do lítio ainda é muito discutido. O lítio substitui íons de magnésio e inibe pelo menos 10 alvos celulares, todos envolvidos com a sinalização intracelular. Contudo, em dose terapêutica, apenas dois alvos são bloqueados: glicogênio sintase quinase e inositolmonofosfatase (IMPase, do inglês *inositolmonophosphatase*). Além do lítio, a carbamazepina e o ácido valpróico possuem mecanismos de ação semelhantes, inibindo a IMPase. A partir de um estudo com ratos, foi possível identificar uma molécula que mimetiza a ação do lítio sem seus efeitos colaterais, chamada *ebsele*n. Ebsele n mimetiza o lítio em muitas funções, incluindo função enzimática, reciclagem de inositol e comportamento animal, tornando-o um dos melhores imitadores de lítio. Além disso, em ensaios com animais e humanos, mostrou boa segurança quando usado (SINGH et al., 2013).

O uso de medicamentos que atuam no sistema dopaminérgico vem crescendo. A FDA (food and drug administration), organização que regula medicamentos e alimentos nos Estados Unidos, liberou para tratamento do transtorno bipolar drogas que atuam no sistema de dopamina. Bloqueadores dos receptores de dopamina, como olanzapina, risperidona, quetiapina, asenapina, ziprasidona e aripripazol, vêm sendo utilizados como tratamento da mania em pacientes com transtorno bipolar. Evidências apontam para uma maior eficácia dos antagonistas de dopamina do que os controladores de humor no tratamento dos sintomas. A FDA também liberou o tratamento para a fase de manutenção. Para a depressão bipolar, tanto agonistas como antagonistas da dopamina mostraram-se eficazes para o tratamento dos sintomas, representando um paradoxo no entendimento do papel da dopamina na depressão bipolar (ASHOK et al., 2017).

Contudo, após 60 anos de uso, o lítio continua sendo o tratamento de primeira linha para a prevenção de episódios de mania e depressão em pacientes com transtorno bipolar (ALDA, 2015).

Além dos tratamentos convencionais, uma técnica vem sendo discutida mundialmente, o Transplante Fecal de Microbiota, ou FMT (*Faecal Microbiota Transplantation*), inclusive já utilizada no Brasil para tratamento de Colite Pseudomembranosa, uma infecção do trato gastrointestinal causada pela bactéria *Clostridium difficile*. O FMT é um tratamento que consiste na administração, por via oral ou retal, de uma comunidade, minimamente manipulada, de microbiota de dejetos de um doador saudável dentro do trato intestinal do paciente. Diz-se minimamente manipulado por distinguir a microbiota transplantada da administração de probióticos que não reproduzem todo o complexo e funcional funcionamento da microbiota natural. É realizado clinicamente com o intuito de restaurar a função normal da microbiota intestinal. Apesar de ser visto pelas agências reguladoras que permitem esse tipo de tratamento como um remédio, pesquisadores dizem que o FMT pode ser visto como um transplante de tecido ou até mesmo órgão. A microbiota intestinal tem o poder de interferir em várias funções psicológicas, incluindo metabolismo de energia, imunidade e até mesmo desenvolvimento neural (KHORUTS; SADOWSKY, 2016).

O FMT demonstrou ser bastante promissor em estudos com animais. Os seres humanos abrigam cerca de 100 trilhões de bactérias no intestino, e os avanços na vida moderna, como uso de vacinas, antibióticos, produtos de limpeza e dietas de alta caloria podem causar alterações significativas na microbiota intestinal. A microbiota está relacionada com inúmeros processos do organismo, tendo um papel decisivo no sistema imune e na interação com células humanas. Além disso, a camada de muco e as proteínas de junções criam uma barreira para bactérias e antígenos externos. Uma

mudança nesse sistema pode causar o que é chamado de “*leaky gut*”, ou “vazamento no intestino”, permitindo a entrada de patógenos, causando uma resposta imunológica e inflamatória, que não está restrita ao intestino. Como o sistema imunológico e inflamações estão relacionados com as doenças neuropsiquiátricas, incluindo o transtorno bipolar, nota-se então, uma relação entre a microbiota intestinal e essas doenças. Ainda não existe literatura sobre o FMT aplicado em doenças neuropsiquiátricas, porém existe uma forte evidência de que o desequilíbrio dessa microbiota apresente um papel importante no desenvolvimento dessas doenças. Estudos ainda são necessários, mas o FMT surge como uma esperança para o tratamento do transtorno bipolar (EVRENSEL; CEYLAN, 2016).

4. Considerações finais

O transtorno bipolar é uma doença neuropsiquiátrica que traz muito ônus à sociedade mundial, ao paciente e à família do paciente. A estimativa é de uma prevalência de cerca de 1% na população mundial, mas o diagnóstico atual é tão falho, baseado somente em dois manuais, produzidos de maneiras e para públicos diferentes, reféns da subjetividade e eficiência clínica dos psiquiatras, com sintomas que se confundem com outras doenças, que não se sabe se essa prevalência está correta, sendo talvez, maior. Além das crises de humor, os pacientes estão sujeitos a outras comorbidades médicas que são mais prevalentes entre portadores do transtorno, como hepatite, HIV, hipertensão, cardiopatias, diabetes e obesidade.

Estudos vêm tentando elucidar ao longo de anos o papel da genética no desenvolvimento e desencadeamento do transtorno bipolar. Mesmo sendo uma doença que não segue o padrão mendeliano de herança, dependendo de fatores ambientais para que o paciente tenha a manifestação da doença, a genética desempenha um papel importante no transtorno bipolar, uma vez que estudos de gêmeos idênticos mostraram uma hereditariedade de 40-70%, com herdabilidade de até 90%. A literatura apresenta o papel relevante, no desenvolvimento do transtorno, dos genes CACNA1C, ANK3 e ODZ4, além de outros que foram mencionados no presente trabalho. Porém, não se sabe ainda como os genes atuam na doença ou até mesmo, pelo que seus transcritos são realmente responsáveis.

O tratamento dos pacientes é realizado principalmente com antidepressivos, porém, o uso desses medicamentos traz ainda mais dificuldades dependendo do paciente, como letargia e sonolência, ou as vezes acabam por produzir um efeito rebote, levando um paciente depressivo à mania, ou vice-versa. Além disso, os efeitos colaterais dos tratamentos convencionais são muitos, e diminuem muito a qualidade de

vida do paciente. Apesar dos avanços, o lítio continua sendo o principal tratamento para portadores do transtorno bipolar, mesmo com todos os seus efeitos colaterais. Uma possibilidade interessante para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas, não só do transtorno bipolar, é o FMT. Vale ressaltar que é uma técnica segura, quando feita por profissionais capazes. Porém, mais estudos são necessários para identificar a real eficácia do FMT em transtornos neuropsiquiátricos.

A melhora das técnicas moleculares permitiu um avanço significativo na compreensão do transtorno bipolar e na identificação de genes candidatos. Com isso, esses genes podem virar possíveis alvos terapêuticos, e, além disso, podem servir futuramente como um mapa para diagnóstico do transtorno bipolar. Contudo, entender e compreender melhor o transtorno é necessário para que novos métodos de diagnóstico e tratamento sejam reais.

REFERÊNCIAS

- ALDA, M. Lithium In The Treatment Of Bipolar Disorder: Pharmacology And Pharmacogenetics. **Molecular pain**, v. 20, n. 6, p. 661–670, junho. 2015.
- ALTAMURA, A. C., et al. An epidemiologic and clinical overview of medical and psychopathological comorbidities in major psychoses. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 261, n. 7, p. 489–508, abril. 2011.
- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION APA. **DSM-V-TR - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5 edição, Artmed. 2014.
- ANDRADE, L., et al. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of S o Paulo, Brazil. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v. 37, p. 316–325, jan. 2002.
- ANDREAZZA, A. C.; YOUNG, L. T. The neurobiology of bipolar disorder: Identifying targets for specific agents and synergies for combination treatment. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 7, p. 1039–1052, 2014.
- ARAÚJO, Á. C.; NETO, F. L. A Nova Classificação Americana Para os Transtornos Mentais – o DSM-5. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. XVI, n. 1, p. 67–82, 2014.
- ARTS, B.; SIMONS, C. J. P.; OS, J. Van. Evidence for the impact of the CACNA1C risk allele rs1006737 on 2-year cognitive functioning in bipolar disorder. **Psychiatric Genetics**, v. 23, n. 1, p. 41–42, 2013.
- ASHOK, A. H., et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: The state of the art and implications for treatment. **Molecular Psychiatry**, v. 22, n. 5, p. 666–679, março. 2017.
- BAUM, A. E., et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. **Molecular Psychiatry** v. 13, n. 2, p. 197–207, 2008.
- BHAT, S.; DAO, D.; TERRILLION, C.; ARAD, M. CACNA1C(Ca v 1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. **Progress in Neurobiology**. v. 99, n. 1, p. 1–14,out. 2012.
- CRADDOCK, N.; SKLAR, P. Bipolar Disorder 1 - Genetics of bipolar disorder. **The Lancet**, v. 381, n. 9878, p. 1654–1662, maio. 2013.
- EVRENSEL, A.; CEYLAN, M. E. Fecal Microbiota Transplantation and Its Usage in Neuropsychiatric Disorders. **Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 3, p. 231–7, dez. 2016.
- FERREIRA, M. A. R, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. **Nature Genetics**, v. 40, n. 9, p. 1056–1058, ago. 2008.
- VIETA, E., et al. **International consensus group on depression prevention in bipolar disorder** *Journal of Clinical Psychiatry*. v.72, n. 10, p. 1295-1310. out. 2011.

GEDDES, J R, MIKLOWITZ, D. J. Treatment of bipolar disorder. **Lancet**, v. 381, n. 9878, maio. 2013.

HARRISON, P. J., et al. Innovative approaches to bipolar disorder and its treatment. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1366, n. 1, p. 76–89, 2016.

HEINRICH, A, et al. The risk variant in ODZ4 for bipolar disorder impacts on amygdala activation during reward processing. **Bipolar Disorders**, v. 15, n. 4, p. 440–445, 2013.

HIRSCHFELD, R. M. A.; VORNIK, L. A. Bipolar disorder - Costs and Cormobidity. **The American Journal Of Managed Care**. v. 11, n. 3, p. 85-89, 2005.

HUNDING, A.; BAUMGARTNER, S. Ancient role of ten-m/odz in segmentation and the transition from sequential to syncytial segmentation. **Hereditas**, v. 154, p. 1-15, 2017.

JURUENA, M. F., et al. Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. **Suplemento Temático: Psiquiatria I**. v. 50, n.1, p. 72–84, fev. 2017.

KHORUTS, A.; SADOWSKY, M. J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 9, p. 508–516, 2016

KLEINMAN, L. S., et al. Costs of bipolar disorder. **PharmacoEconomics**, v. 21, n. 9, p. 601–622, 2003.

LIPPARD, E. T. C, et al. Effects of ANK3 variation on gray and white matter in bipolar disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 22, n. 9, p. 1345–1351, maio. 2017.

LOGUE, M. W, et al. The ankyrin-3 gene is associated with posttraumatic stress disorder and externalizing comorbidity. v. 38, n. 10, p. 2249–2257, out. 2014.

LUDWIG, B.; DWIVEDI, Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 11, p. 1490–1498, ago. 2016.

MALETIC, V.; RAISON, C. Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 5, n. 98, p. 1–24, ago. 2014.

MARTINOWICH, K.; SCHLOESSER, R. J.; MANJI, H. K. Bipolar disorder: From genes to behavior pathways. **Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 4, p. 726–736 abril. 2009.

MCELROY, S. L, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Quetiapine and Paroxetine as Monotherapy in Adults with Bipolar Depression (EMBOLDEN II). **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 71, n. 2, p. 163–174, fev. 2010.

MERIKANGAS, K. R, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. **Arch Gen Psychiatry**, v. 68, n. 3, p. 241–251,março. 2012.

MICHELS, S, et al. Downregulation of the psychiatric susceptibility gene Cacna1c promotes mitochondrial resilience to oxidative stress in neuronal cells. **Cell Death Discovery**, v. 4, p. 4-54. 2018.

OFFORD, J. Genetic approaches to a better understanding of bipolar disorder. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 133, n. 2, p. 133–141, 2012.

ORRÙ, G.; CARTA, M. G. Genetic Variants Involved in Bipolar Disorder, a Rough Road Ahead. **Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health**, v. 14, n. 1, p. 37–45, jan. 2018.

SCHULZE, T. G, et al. Two variants in Ankyrin 3 (ANK3) are independent genetic risk factors for bipolar disorder. **Molecular Psychiatry**. v. 14, n. 5, p. 487–491, maio. 2009.

SIDOR, M. M.; MACQUEEN, G. M. An Update on Antidepressant Use in Bipolar Depression. **Current Psychiatry Reports**. p. 696–704, out. 2012.

SINGH, N, et al. A safe lithium mimetic for bipolar disorder. **Nature Communications**, v. 4, p. 1332–1337, ago. 2013.

SKLAR, P., et al. Whole Genome association study of bipolar disorder. **Molecular Psychiatry**. v.13, n. 6, p. 558-569, abril. 2008.

SKLAR, P, et al. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. **Nature Genetics**, v. 43, n. 10, p. 977–985, março. 2011.

TOMA, C, et al. An examination of multiple classes of rare variants in extended families with bipolar disorder. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 65, 2018.

VIETA, E, et al. Bipolar disorders. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 18008, p.1-16, março. 2018.